

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Yusuke AMINO, et al.

GAU:

SERIAL NO:

EXAMINER:

FILED:

FOR: METHOD FOR PRODUCING ASPARTAME DERIVATIVE, METHOD FOR PURIFYING THE SAME,
CRYSTALS THEREOF AND USES OF THE SAME

11050 U.S. PTO
10/09/1500
03/07/02
#5

REQUEST FOR PRIORITY

ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS
WASHINGTON, D.C. 20231

SIR:

- ☒ Full benefit of the filing date of International Application PCT/JP00/05665, filed August 23, 2000, is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Provisional Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e).
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NUMBER</u>	<u>MONTH/DAY/YEAR</u>
JAPAN	11-253498	September 7, 1999

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
- ☐ (B) Application Serial No.(s)
- ☐ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon

Registration No. 24,618

Frederick D. Vastine, Ph.D.

Registration No. 27,013



22850

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 9月 7日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第253498号

出願人

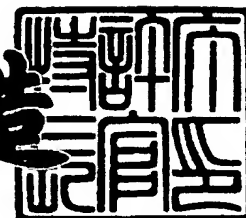
Applicant(s):

味の素株式会社

2000年 9月 8日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3071472

【書類名】 特許願
【整理番号】 P6629AJ
【提出日】 平成11年 9月 7日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07K 5/075
C07B 63/00

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

【氏名】 網野 裕右

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

【氏名】 湯沢 和子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社
アミノサイエンス研究所内

【氏名】 竹本 正

【特許出願人】

【識別番号】 000000066

【氏名又は名称】 味の素株式会社

【代理人】

【識別番号】 100080229

【弁理士】

【氏名又は名称】 石田 康昌

【電話番号】 045-476-1131

【選任した代理人】

【識別番号】 100080816

【弁理士】

【氏名又は名称】 加藤 朝道

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 059042

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9803677

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 アスパルテーム誘導体の製造方法、その精製方法及びその結晶体並びにその用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アスパルテームと 3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒド又はその誘導体とを溶剤中で還元的アルキル化反応に付して N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルを生成せしめる工程と、前記工程で生成した当該化合物を晶析する工程とを含むことを特徴とする N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの製造方法。

【請求項 2】

晶析工程が下記何れかの晶析方法を含む請求項 1 記載の方法：

- イ．晶析溶剤による晶析；
- ロ．水抽出後の晶析；及び
- ハ．アスパルテーム分離工程後の晶析。

【請求項 3】

アスパルテーム、ペプチド誘導体、アミノ酸、アミノ酸誘導体、アルデヒド、アセタール及びアルコール誘導体の少なくとも 1 種を不純物として少なくとも含む N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルを、少なくとも下記何れかの方法に付して当該化合物を晶析することを特徴とする N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの精製方法：

- イ．晶析溶剤による晶析；
- ロ．水抽出後の晶析；及び
- ハ．存在する場合のアスパルテーム分離工程後の晶析。

【請求項 4】

還元的アルキル化反応に使用する溶剤が、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン、イソプロパノール、酢酸及び酢酸エチルの中から選択された少なくとも 1 種、又はこれら有機溶媒の少なくとも 1 種と水との混合溶剤である請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

晶析工程が濃縮工程又は溶剤置換による晶析工程である請求項 2 又は 3 記載の方法。

【請求項 6】

晶析工程に使用する溶剤が、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン、イソプロパノール、エーテル、アセトン、酢酸及び酢酸エチルの中から選択された少なくとも 1 種、又はこれら有機溶媒の少なくとも 1 種と水との混合溶剤である請求項 1 ～ 3 何れか記載の方法。

【請求項 7】

晶析溶剤が還元的アルキル化反応に使用した溶剤を含む請求項 1、2 又は 4 記載の方法。

【請求項 8】

溶剤置換に使用する溶剤が、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン、イソプロパノール、エーテル、アセトン、酢酸及び酢酸エチルの中から選択された少なくとも 1 種、又はこれら有機溶媒の少なくとも 1 種と水との混合溶剤である請求項 5 記載の方法。

【請求項 9】

還元的アルキル化反応に使用する溶剤がアルコール又はこれと水との混合溶剤であり、晶析溶剤がアルコール又はアルコールを含む混合溶剤である請求項 1、2 又は 4 記載の方法。

【請求項 10】

水抽出後の晶析における晶析溶剤が、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン、イソプロパノール、エーテル、アセトン、酢酸及び酢酸エチルの中から選択された少なくとも 1 種、又はこれら有機溶媒の少なくとも 1 種と水との混合溶剤である請求項 2 又は 3 記載の方法。

【請求項 1 1】

水抽出工程が、水と分層する有機溶剤と水との混合溶剤により行われ、N- [N- [3- (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) プロピル] -L- α -アスパルチル] -L-フェニルアラニン 1-メチルエステルが水層に抽出される請求項 2 又は 3 記載の方法。

【請求項 1 2】

有機溶剤が、酢酸エチル、エーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、ヘキサン、トルエン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、イソプロパノール、アセトン、アセトニトリル及び酢酸の中から選択される少なくとも 1 種である請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 3】

アスパルテーム分離後の晶析に使用する溶剤が、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン、イソプロパノール、エーテル、アセトン、酢酸及び酢酸エチルの中から選択された少なくとも 1 種、又はこれら有機溶媒の少なくとも 1 種と水との混合溶剤である請求項 2 又は 3 記載の方法。

【請求項 1 4】

アスパルテーム分離工程が、酢酸エチル、エーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、ヘキサン、トルエン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、イソプロパノール、アセトン、アセトニトリル、酢酸及び水から選択される少なくとも 1 種による溶剤で当該アスパルテームを析出又は沈殿分離する工程である請求項 2 又は 3 記載の方法。

【請求項 1 5】

還元的アルキル化反応が、水素及び還元的アルキル化触媒の存在下に行われ、当該反応溶剤が当該出発原料を溶解する有機溶剤又は有機溶剤と水との混合溶剤であり、当該還元的アルキル化反応後得られた反応混合物中に不溶物が存在する場合は当該不溶物が濾別される請求項 1 記載の方法。

【請求項 1 6】

3- (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒドの誘導体が、3- (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) -2-プロペニルアルデ

ヒド、3-(3-メトキシ-4-保護-ヒドロキシフェニル)プロピオンアルデヒド、3-(3-メトキシ-4-保護-ヒドロキシフェニル)-2-プロペニルアルデヒド及びこれらのアセタールから選択される請求項 1 記載の方法。

【請求項 1 7】

還元的アルキル化反応触媒が水素添加触媒であり、パラジウム、白金及びロジウム系触媒の少なくとも 1 種である請求項 1 記載の方法。

【請求項 1 8】

水素圧が 0. 1 ~ 1 MP a である請求項 1 5 又は 1 7 記載の方法。

【請求項 1 9】

還元的アルキル化反応の反応温度が 1 5 ~ 5 0 °C であり、反応時間が 2 ~ 4 8 時間である請求項 1 又は 1 5 記載の方法。

【請求項 2 0】

還元的アルキル化反応に使用する反応溶剤の pH 値が 4 ~ 6. 5 である請求項 1 又は 1 5 記載の方法。

【請求項 2 1】

アスパルテームと、3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオンアルデヒド又はその誘導体とのモル比が 0. 5 ~ 1. 5 である請求項 1 又は 1 5 記載の方法。

【請求項 2 2】

アルデヒド及びアセタールが、
3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオンアルデヒド；
3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-2-プロペニルアルデヒド；
3-(3-メトキシ-4-保護-ヒドロキシフェニル)プロピオンアルデヒド；
及び 3-(3-メトキシ-4-保護-ヒドロキシフェニル)-2-プロペニルアルデヒド、並びにこれらのアセタールを含む請求項 3 記載の方法。

【請求項 2 3】

少なくとも請求項 1 ~ 2 2 何れか記載の方法を含み得られたことを特徴とする結晶状の N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル。

【請求項 2 4】

少なくとも 5. 5 5、1 2. 2 5、1 8. 5、2 1. 1 及び 2 2. 4 5 の回折角度 (2θ 、CuK α 線) に回折 X 線のピークを示すことを特徴とする結晶状の N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステル。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 2 2 何れか記載の方法により得られ、又は得られうる請求項 2 4 記載の化合物。

【請求項 2 6】

メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン、イソプロパノール、エーテル、アセトン、酢酸及び酢酸エチルの中から選択された少なくとも 1 種、又はこれら有機溶媒の少なくとも 1 種と水との混合溶剤で晶析分離された請求項 2 3 又は 2 4 記載の化合物。

【請求項 2 7】

請求項 2 3 又は 2 4 記載の化合物を含有することを特徴とする甘味剤、飲食品、薬品、口腔用化粧品、衛生製品等、又は甘味が付与された哺乳動物用飲食品。

当該甘味剤には、甘味剤用の、担体、増量剤及び賦形剤の少なくとも 1 種を含有していてもよい。

【請求項 2 8】

3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒド又はその誘導体が、水酸基が保護されていてもよい 3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - プロペニルアルデヒド又はそのアセタールを還元工程に付して得られる二重結合が還元された誘導体である請求項 1 又は 2 記載の方法。

【請求項 2 9】

当該還元工程が還元触媒又はロジウム系触媒の存在下に行われる請求項 2 8 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は甘味剤として使用可能な N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルのアスパルテームからの製造方法、その精製方法、特に N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの結晶化方法、及びこれらの方法により得られ又は得られうるような上記化合物の新規結晶体、並びに得られた結晶体を使用した甘味剤その他製品等に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、食生活の高度化に伴い特に糖分の摂取過多による肥満及びこれに伴う各種の疾病が問題となっており、砂糖に替わる低カロリー甘味剤の開発が望まれている。現在、広汎に使用されている甘味剤として、安全性と甘味の質の面で優れているアスパルテームが存在するが安定性にやや課題が残されている。そこで、安定性を若干改善し、甘味強度を向上させる試みの一つとして、アスパルテームを構成するアスパラギン酸のアミノ基にアルキル基を導入した化合物が検討され、国際特許 WO 94 / 1 1 3 9 1 号公開公報に記載されている。この公報に記載されている化合物の中で甘味度の点で最も優れている N - [N - (3, 3 - ジメチルブチル) - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの甘味度は 1 0 0 0 0 倍と報告されており、その製造方法としては、メタノール中でアスパルテームを 3, 3 - ジメチルブチルアルデヒドの共存下にナトリウムシアノボロヒドリドで還元的にアルキル化する方法 (FR 2 6 9 7 8 4 4 明細書参照。)、pH 4. 5 ~ 5. 0 の水 - メタノール混合溶媒中で、アスパルテームを 3, 3 - ジメチルブチルアルデヒドの共存下にプラチナ炭素を触媒として水素で還元的にアルキル化する方法 (WO 9 5 / 3 0 6 8 9 明細書参照。)、及びメタノール中で、アスパルテームを 3, 3 - ジメチルブチルアルデヒドの共存下に、パラジウム炭素を触媒として 0. 2 MPa の水素圧下に還元的にアルキル化する方法 (米国特許第 US 5, 7 2 8, 8 6 2 号明細書参照。) が公知であるが、その他の誘導体、例えば甘味度 2 5 0 0 倍と報告されている N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパル

チル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルについては各種物理化学的データはおろか、どのような原料を用いて合成を行ったかを示すべき実施例は勿論無く、その他も何ら具体的には記載されておらず、従って、その精製方法を含めた実用的かつ工業的な製造方法の検討は試みられていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

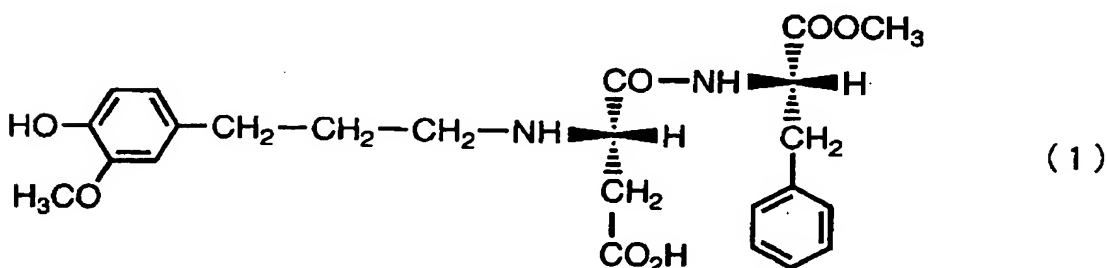
従って、N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルを工業的に有利に製造する方法、特にその反応生成物等からその結晶体等高純度の当該化合物を取得する方法や精製方法の開発が求められている。

【0004】

そこで、本発明の目的は、下記一般式 (1) で示される N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの工業的な製造方法、特にアスパルテームと 3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒド又はその誘導体との還元的アルキル化反応により、高収率で当該目的化合物を製造する方法、及び各種製造段階 (上記還元的アルキル化以外の方法を含む。) 等で混入する不純物を含有する当該目的化合物を有効に精製する方法、より詳細には当該目的化合物を高純度結晶体として分離する方法、並びにその結晶体、それを含有する甘味剤及び甘味を必要とする各種製品へのその使用の提供にある。

【0005】

【化 1】



【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、前記課題を解決すべく、容易に入手可能な 3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒド誘導体を用いて、アスパルテームとの還元的アルキル化による N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン

1 - メチルエステル（本件明細書中、「本発明の目的化合物」、また単に「目的化合物」等と称することがある。）の製造方法や、反応生成物等からこの化合物の結晶化方法を含めた精製方法を検討し、目的化合物を高純度結晶形の形態で分離する方法を見出した。更に、この化合物が、甘味剤として使用可能であることや、その他甘味を要求する製品中に添加して安定に使用できることを見出した。

【0007】

その合成反応に関し、先ず試薬として市販されている 3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - プロペニルアルデヒド（4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシシンナムアルデヒド、coniferyl aldehyde、アルドリッチ社）や、これの水酸基をベンジル基等の保護基で保護した誘導体、例えば 3 - (3 - メトキシ - 4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - プロペニルアルデヒドをパラジウム炭素を触媒として還元条件下に供すると、9 割近くが、アルコールにまで還元された 3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロパノールに変換されてしまうが、ここでアスパルテームを共存させて、種々の条件下に検討を行った結果、当該目的化合物を約 50 % の反応収率で得る条件を見出した。

【0008】

更に、事前に二重結合のみを選択的に還元した 3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒド或いは 3 - (3 - メトキシ - 4 - ベンジルオキシフェニル) プロピオンアルデヒドを使用すると、副生物も少なく、70 % 以上の反応収率で当該目的化合物が得られることを見出した。

【0009】

未反応原料及び副生物等不純物を除去するための精製方法としては、当該目的化合物と、未反応原料或いは副生物との各種溶剤に対する溶解度の差を利用することを検討し、未反応のアスパルテームのみ選択的に結晶化して除去する方法や

、水-有機溶剤の二層で分配抽出することにより、当該目的化合物を水層に、その他の副生物を有機層に分配する方法を見出した。

【0010】

更に、最も重要な点は、当該目的化合物の結晶化溶剤（晶析溶剤）を種々検討し、その晶析溶剤として適当な溶剤の範囲を見出し被精製物に応じて適当な具体的な晶析溶剤を選択することにより初めてこの化合物を結晶として有効に分離する（取り上げる）ことに成功し、工業的製造を可能とした。更に、得られた結晶については甘味剤や甘味を要求する飲食品等への使用等安定した使用が可能で広く各種の甘味剤としての用途を有することも見出した。

【0011】

これらの知見に基づいて本発明が完成されるに到った。

即ち、本発明には、下記内容の目的化合物の製造方法、同精製方法、同結晶体及び甘味剤や、甘味付与のためにそれを使用した製品等を含む。

【0012】

1. アスパルテームと3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオンアルデヒド又はその誘導体とを溶剤中で還元的アルキル化反応に付してN-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを生成せしめた後、得られた反応溶液について、必要により溶剤を分離して晶析工程を行うこと、特に好ましくは少なくとも下記何れかの方法を含み結晶化せしめること、に特徴を有するN-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの製造方法：

イ. 濃縮晶析及び溶剤置換等晶析溶剤による晶析；

ロ. 水抽出後の晶析；及び

ハ. アスパルテーム分離工程後の晶析。

【0013】

尚、上記目的化合物の生成工程と晶析工程（前記イ. ～ハ. の少なくとも一の工程）とを少なくとも含んでいる目的化合物（結晶体）の製造方法は全て本発明

の製造方法に含まれる。従って、本発明の目的を阻害しない限りで、他の各種の前処理、後処理や必要な他の精製工程を付加してもよく何れも本発明の製造方法に含まれる。

【 0 0 1 4 】

2. アスパルテーム、ペプチド誘導体（本発明の目的化合物以外。）、アミノ酸、アミノ酸誘導体、アルデヒド、アセタール及びアルコール誘導体の少なくとも1種を不純物として少なくとも含むN-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン1-メチルエステルを、

少なくとも下記何れかの方法を含み結晶化せしめることに特徴を有するN-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの精製方法：

イ. 濃縮晶析及び溶剤置換等晶析溶剤による晶析；

ロ. 水抽出後の晶析；及び

ハ. アスパルテーム分離工程後の晶析。

尚、同様にこの精製方法は、上記目的化合物の精製のための晶析工程（前記イ. ～ハ. の少なくとも一の工程）を少なくとも行う（含む）目的化合物（結晶体）の精製（製造）に特徴を有しており、従って、このような晶析工程を少なくとも含んでいる精製方法は全て本発明の精製方法に含まれる。従って、本発明の目的を阻害しない限りで、他の各種の前処理、後処理や必要な他の精製工程を付加してもよく、何れも本発明の精製方法に含まれる。

【 0 0 1 5 】

3. 上記の如くして得られ、又は得られうる新規結晶体。

【 0 0 1 6 】

4. 前記結晶体を含有する甘味剤又は甘味を必要とする飲食品等中に当該結晶体を含有した製品。

【 0 0 1 7 】

5. 目的化合物の結晶体を分離し取得するため、或いは精製するために晶析工程に使用する溶剤として、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセト

ニトリル、トルエン、イソプロパノール、エーテル、アセトン、酢酸及び酢酸エチルの中から選択された少なくとも1種、又はこれら有機溶媒の少なくとも1種と水との混合溶剤を使用する（以下、「目的化合物の晶析溶剤」と称することがある。）のが好ましい。尚、ここで使用する混合溶剤については、均一溶剤を使用するのが好ましいが、不均一溶剤を使用することもできる。

【0018】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態について説明する。

【0019】

（目的化合物の製造方法）

本発明の目的化合物であるN-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを製造するのに、先ずアスパルテムと3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオンアルデヒド又はその誘導体とを、これらを溶解する溶剤、例えば有機溶剤（1種による単独溶剤又は複数による混合溶剤）或いはこのような有機溶剤と水との混合溶剤中で還元的アルキル化反応を行い、好ましくはこの際還元アルキル化触媒、例えば水素添加触媒の存在下に水素によって反応を行い、より好ましくは適当又は効果的な反応温度と圧力の下に還元的アルキル化反応を行い、目的化合物であるN-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを生成せしめた後、晶析工程に付して目的化合物の結晶を分離する。

【0020】

得られた反応液中に不溶物、例えば触媒を使用したときに存在する不溶な触媒等が存在する場合必要によりこれを除去する。濾過等で反応液から不溶物を容易に除去することができる。

【0021】

このようにして得られた反応液について晶析工程を行う場合、前記目的化合物の晶析溶剤により目的化合物を晶析することができる。例えば、前記目的化合物

の晶析溶剤に目的化合物が溶解しているような場合濃縮晶析工程に付して、或いは溶液中の溶剤が前記目的化合物の晶析溶剤を含むか含まないかにかかわらずその反応時の溶剤を当該目的化合物を晶析するための溶剤（目的化合物の晶析溶剤）、例えば前記有機溶剤（1種による単独溶剤又は複数による混合溶剤）或いはこのような有機溶剤と水との混合溶剤で置換することにより、目的化合物を容易に晶析することができる。或いは、水抽出後の目的化合物の晶析、例えば反応液を濃縮した後に反応混合物を、水と均一にならない有機溶剤と水とで分層して目的化合物を水層に抽出し、適当な晶析溶剤（前記目的化合物の晶析溶剤）、例えば溶剤を水から有機溶剤或いは有機溶剤と水の混合溶剤に置換し目的化合物を晶析することができる。

【0022】

一方、上記のような晶析工程に際して事前にアスパルテームを分離する工程、例えば上記得られた反応液を適当な有機溶剤に置換したときに析出するアスパルテームを濾過分離するとその後の目的化合物の晶析工程が有利となる。

【0023】

前記アスパルテームとの反応に際して3-（3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル）プロピオンアルデヒド又はその誘導体を使用することができるが、その誘導体の例として、好ましくは3-（3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル）-2-プロペニルアルデヒド、3-（3-メトキシ-4-保護-ヒドロキシフェニル）プロピオンアルデヒド、3-（3-メトキシ-4-保護ヒドロキシフェニル）-2-プロペニルアルデヒド及びこれらのアセタール等を挙げることができる。水酸基の保護基としては、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基等を挙げるすることができる。

【0024】

還元的アルキル化反応に際して前述の如く還元的アルキル化触媒を使用することができ、その場合の代表例としてパラジウム、白金及びロジウム系触媒等の水素添加触媒を挙げるすることができる。

【0025】

還元的アルキル化反応のための溶剤としては出発原料を溶解する溶剤を使用す

ればよい。例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン、イソプロパノール、酢酸及び酢酸エチルの中から選択された少なくとも 1 種、又はこれら有機溶媒の少なくとも 1 種と水との混合溶剤（以下、「還元的アルキル化反応溶剤」と称することがある。）を使用することができる。

【 0 0 2 6 】

前記反応は水素添加により行うことができ、その反応の際の水素圧として好ましくは 0. 1 ~ 1. 0 MP a 程度を選択することができる。

【 0 0 2 7 】

反応の温度は還元的アルキル化反応として適当な条件を選択することができるが、副反応を抑えて目的とする反応を促進する上で好ましくは 1 5 ~ 5 0 °C 程度の温度範囲、2 ~ 4 8 時間程度の反応時間の範囲を選択することができる。

【 0 0 2 8 】

前記反応の原料として使用するアスパルテームと 3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒド又はその誘導体とのモル比について、好ましくは 0. 5 ~ 1. 5 程度の範囲で反応を行うことができる。

【 0 0 2 9 】

前記反応溶剤の p H 値としては、反応を促進する上で 4. 0 ~ 6. 5 程度が好ましい。

【 0 0 3 0 】

尚、アスパルテームと反応させる 3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒド又はその誘導体としてその製造工程を先行した後に、そのまま或いはその粗生成物について前記アスパルテームとの反応を行うことができる。その方法として、水酸基が保護されていてもよい 3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - プロペニルアルデヒド又はそのアセタールを還元工程に付して得られる二重結合が還元された誘導体を生成せしめて、この反応に引き続いて、又はこの生成物の粗生成物について前記アスパルテームとの反応を行うことができる。この誘導体は、3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒド又はその誘導体であるが、還元剤、好ましくはロジ

ウムアルミナ触媒等のロジウム系触媒等で還元工程を行うと、当該二重結合が選択的に還元されるので、そのような還元剤を使用することが好ましい。この際、原料に 3 - (3 - メトキシ - 4 - 保護 - ヒドロキシフェニル) - 2 - プロペニルアルデヒド等水酸基保護体を使用する場合、使用する触媒、その他の条件によって水酸基の保護基の除去を同時に行うこともできる。

【0031】

この後、そのまま或いはその粗生成物についてアスパルテームと反応を行う場合は前記説明の通りである。当該還元反応と前記還元アルキル化反応とで触媒を使用する場合、同一触媒（例えば、還元触媒、還元アルキル触媒共にロジウムアルミナ触媒を使用）でもよく、それぞれに好ましい触媒（例えば、還元触媒にロジウムアルミナ触媒を使用し、還元アルキル化触媒にパラジウム炭素触媒を使用）を別々に使用することもできる。

【0032】

それぞれ 2 種の触媒を使用する場合で、先の還元工程に引き続いて還元アルキル化反応工程を行う場合、先の工程で使用した還元剤を分離してもよいし、分離することなく後の反応系内に存在していてもよい。

【0033】

本発明における晶析工程について詳細は後述するが、各種溶剤による晶析工程を利用すればよい。

【0034】

本発明においては前記反応に使用した溶剤について、濃縮晶析を行うこともできるが、この方法によれば極めて簡便である。

【0035】

（目的化合物の精製方法）

アスパルテーム、ペプチド誘導体（目的化合物以外。）、アミノ酸、アミノ酸誘導体、アルデヒド、アセタール及びアルコール誘導体の少なくとも 1 種を不純物として少なくとも含む N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルを精製するに当たり、上記被精製物が溶液状態、固体状態、或いはそ

の中間段階の状態にある場合が考えられるが、共通していることは前記目的化合物の晶析溶剤を使用して晶析分離することにより精製する方法であり、必要に応じて不純物のアスパルテーム等を事前に分離したり、水抽出後目的化合物を晶析分離することも可能である。

【 0 0 3 6 】

この精製方法において除去すべき不純物であるアスパルテーム、ペプチド誘導体、アミノ酸、アミノ酸誘導体、アルデヒド、アセタール及びアルコール誘導体は、何れも目的化合物を取得するための製造反応等において出発原料として使用されたり、反応中に異性化等により副生する化合物である。

【 0 0 3 7 】

不純物のペプチド誘導体としては、アスパルテームを含む反応中にアスパルテームが異性化したり、ジアルキル化したような誘導体、例えば (R) -アスパルチル誘導体、 β -アスパルチル誘導体、ジアルキル誘導体等、目的化合物とは異なるアスパルテームの誘導体を挙げることができる。

【 0 0 3 8 】

アルデヒド及びアセタールとしては、製造段階の不純物、例えば 3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒド ; 3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - プロペニルアルデヒド ; 3 - (3 - メトキシ - 4 - 保護 - ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒド ; 、及び 3 - (3 - メトキシ - 4 - 保護 - ヒドロキシフェニル) - 2 - プロペニルアルデヒド、並びにこれらのアセタールを挙げるすることができる。

【 0 0 3 9 】

アルコール誘導体としては、3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピルアルコールを挙げるすることができる。

【 0 0 4 0 】

被精製物が溶液状態にある場合の代表的な例として、前記目的化合物を製造するために還元的アルキル化反応を行い得られた目的化合物を含む反応液を挙げるができる。このような溶液については前記目的化合物の晶析工程を利用して精製することができる。

【 0 0 4 1 】

このような溶液状態の被精製物について、この溶液中に不溶物、例えば触媒を使用したときに存在する不溶な触媒等が存在する反応液について精製するような場合必要によりこれを除去する。同様に溶液から濾過等で不溶物を除去することができる。

【 0 0 4 2 】

このようにして得られた溶液を晶析工程（前記目的化合物の晶析溶剤を使用。）に付すことにより目的化合物を晶析分離することができる。例えば、前記目的化合物の晶析溶剤を含むような場合には濃縮晶析工程に付して、或いは溶剤置換法として溶液中の溶剤が前記目的化合物の晶析溶剤を含むか含まないかにかかわらずその溶剤を当該目的化合物を晶析するための溶剤（目的化合物の晶析溶剤）、例えば有機溶剤（1種による単独溶剤又は複数による混合溶剤）或いはこのような有機溶剤と水との混合溶剤に置換することにより、目的化合物を容易に晶析することができる。

【 0 0 4 3 】

或いは、水抽出後の目的化合物の晶析、例えば当該溶液を濃縮した後に得られる混合物について、水を使用して目的化合物を抽出したり、或いは水と均一にならない有機溶剤（複数の有機溶媒の使用可）と水を使用して抽出操作を行い分層して目的化合物を水層に抽出し、適当な晶析溶剤（前記目的化合物の晶析溶剤）、例えば溶剤を水から有機溶剤或いは有機溶剤と水の混合溶剤に変換し目的化合物を晶析することができる。前記水と分層する有機溶剤と水との混合溶剤により目的物を抽出する場合、先ず残渣等に水を加えて目的物の大部分を水に溶解し次いで分層する有機溶剤をこれに加えて2層混合溶剤とし、目的化合物を水層に抽出したり、また反対に先ず前記有機溶剤を残渣等に加えて不純物の大部分をこの有機溶剤に溶解し、次いでこれに水を加えて2層の混合溶剤として水層に目的化合物を抽出することもできる。

【 0 0 4 4 】

上記のような晶析工程に際して事前に不純物、特にアスパルテームを含有するような場合にはこのような化合物を分離する工程、例えば上記得られた合成反応

液のような溶液を適当な有機溶剤に置換したときに析出するアスパルテームを濾過分離するとその後の目的化合物の晶析工程が極めて有利となる。

【 0 0 4 5 】

また、被精製物が溶剤を含まない場合には、前記目的化合物の晶析溶剤の中から適当な晶析溶剤を具体的に選択して、上記濃縮晶析や、上記溶剤置換法として使用する当該目的化合物を晶析するために使用する溶剤（目的化合物の晶析溶剤）を使用した目的化合物の晶析或いは水抽出後の目的化合物の晶析をそのまま利用して目的化合物を晶析することにより目的化合物を容易に精製することができる。この場合も、前記のように事前に不純物、特にアスパルテームを含む場合にはこのアスパルテームを分離する前記工程を行うと、目的化合物の精製が有利となる。

【 0 0 4 6 】

前述のようにこのような目的化合物の晶析溶剤として、好ましくはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン、イソプロパノール、エーテル、アセトン、酢酸及び酢酸エチルの中から選択された少なくとも 1 種、又はこれら有機溶媒の少なくとも 1 種と水との混合溶剤（均一又は不均一）を挙げることができる。

【 0 0 4 7 】

被精製物が溶液状態にある場合の溶剤として、好ましくはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、イソプロパノール、アセトン、アセトニトリル、トルエン、エーテル、酢酸及び酢酸エチルの少なくとも 1 種、或いはこのような有機溶剤と水との混合溶剤（好ましい晶析溶剤）を挙げることができる。

【 0 0 4 8 】

そのような溶剤と異なる溶剤を使用しているような場合には、前記目的化合物の晶析溶剤の中から好ましい晶析溶剤を具体的に選択して晶析工程を行うことができる。

【 0 0 4 9 】

被精製物中に前記アスパルテームを不純物として含有するような場合には事前に除去するのが効率が良く、これを析出させて除去する方法を使用することがで

きる。その際に用いる溶剤として、酢酸エチル、エーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、ヘキサン、トルエン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、イソプロパノール、アセトン、アセトニトリル、酢酸及び水から選ばれる少なくとも1種より成る溶剤（混合溶剤）（以下、「アスパルテーム分離用溶剤」と称することがある。）を挙げることができる。尚、ここで使用する混合溶剤については、同様に均一溶剤を使用することが好ましいが、不均一な溶剤を使用することもできる。

【0050】

前記水抽出を行う場合に前記水と混ざり合わない有機溶剤（系）と、水とによる分配を利用して行うことができる。このような場合に使用する有機溶剤として、好ましくは酢酸エチル、エーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、ヘキサン、トルエン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、イソプロパノール、アセトン、アセトニトリル及び酢酸から選ばれる少なくとも1種より成る溶剤（混合溶剤）（以下、「水抽出用有機溶剤」と称することがある。）を挙げることができる。このような水抽出後有機溶剤による分配を経て、前記晶析工程を行うと効率がよい。

【0051】

（目的化合物の結晶体）

本発明では前記製造方法或いは精製方法で得られる目的化合物も本発明に含まれる。特に、高純度である点で結晶状にある目的化合物が好ましく、更に好ましくは下記のような物理学特性：少なくとも5. 55、12. 25、18. 5、21. 1及び22. 45の回折角度（ 2θ 、CuK α 線）に回折X線のピークを示す目的化合物の結晶体が好ましい。

【0052】

このような結晶体を製造する場合、結晶化溶剤として、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン、イソプロパノール、エーテル、アセトン、酢酸及び酢酸エチルより選択される少なくとも1種で構成される有機溶剤（混合溶剤）、或いはこのような有機溶剤と水との混合溶剤（前記目的化合物の晶析溶剤）を用いて得られる結晶がより好ましい。

【0053】

上記の如く本発明で得られ、得られ得る N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルは極めて高い甘味度を有する化合物である。従って、甘味剤として使用することができる。

【0054】

(目的化合物の代表的な製造例)

以下、代表的なより好ましい製造例に基づいて本発明の製造方法について詳細に説明するが本発明の製造方法がこれに限定されることはない。

【0055】

アスパルテームと 3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒド又はその誘導体とを、前述の如く有機溶剤、或いは有機溶剤及び水の混合溶剤中で、水素添加触媒の存在下に水素で還元的にアルキル化反応を行うことにより目的化合物を製造することができる。

【0056】

前述の通り、3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒドの誘導体として、好ましくは 3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - プロペニルアルデヒド、3 - (3 - メトキシ - 4 - ベンジル基等で保護されたヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒド或いは 3 - (3 - メトキシ - 4 - ベンジル基等で保護されたヒドロキシフェニル) - 2 - プロペニルアルデヒド及びこれらのアセタール等から選ぶことができ、これらはアスパルテームと同様に出発原料として容易に入手或いは製造することができる。目的化合物を高純度で取得する場合には、アスパルテームのコストと精製過程でアスパルテームを除去する煩雑さを考慮すると、当該アルデヒド又はその誘導体を過剰に使用して反応を行うことが望ましいが、アスパルテームが最終製品に混在していても、甘味料としての使用には差し支えが無いことから、甘味度の調整その他の目的に応じ、逆にアスパルテームを等モル乃至は過剰に使用することも可能である。

【0057】

還元的アルキル化反応には出発原料や生成物を溶解する有機溶剤を使用するこ

とができるが、より好ましくはアルコール、更にコストの点から最も望ましくはメタノール、或いはこのような有機溶剤と水、更に好ましくはメタノールと水の混合溶剤を用いる。有機溶剤と水の混合溶剤を使用する場合の両者の組成比には特に制約は無く、アスパルテーム、アルデヒド又はその誘導体及び生成物の目的化合物が十分に溶解することが望ましい。アルコール以外の有機溶剤としては、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸及び酢酸エチル等が挙げられる。

【 0 0 5 8 】

還元的アルキル化反応の触媒としては、パラジウム炭素等の、パラジウム系触媒、プラチナ炭素等の白金系触媒、ロジウム-アルミナ等のロジウム系触媒或いはラネーニッケル等のニッケル系触媒等一般的な水素添加触媒から選ばれる触媒を用いることができる。用いる触媒の使用量には特に制約はないが、例えば、10%パラジウム炭素（50%含水）の場合、アスパルテームに対する重量比で100分の1から4分の1の範囲で用いることが望ましい。

【 0 0 5 9 】

反応混合液のpH値は約4.0～約6.5の間にあることが望ましく、この範囲外である場合には、酢酸等の通常酸或いは炭酸水素ナトリウム等の通常塩基を用いて調整することができる。

【 0 0 6 0 】

反応が水素雰囲気下で行われる場合、その水素圧は約0.1MPaで反応は十分進行するが、0.1MPa以上～約1.0MPaの水素圧下に反応を行うこともできる。

【 0 0 6 1 】

反応温度は、15～30℃程度の常温で容易に進行するが、反応物の溶解度を上げるために、50℃程度まで温度を上げて反応することもできる。反応時間は2～48時間の範囲で行えばよいが、12～16時間程度の範囲で行うことが望ましい。

【 0 0 6 2 】

使用した不溶の触媒を除去するためには生成した目的化合物を含む反応液を濾過すればよいが、これは通常の濾過法を用いればよい。セライト等の濾過助剤を

用いることも有効である。

【0063】

このようにして触媒を除去した反応濾液を濃縮し、静置するか、或いは冷却すると、結晶が析出するが、高収率で晶析し高純度の結晶を得るには、副生物を除去する操作をおこなうことが望ましい。反応溶剤をアスパルテームだけが溶解難い溶剤に置き換えると、効率よく残存したアスパルテームを除去することができる。例えば、反応物を酢酸エチルに懸濁させた後、酢酸エチルの10分の1～20分の1の量のメタノールを加えると、溶液が均一になった後にアスパルテームのみが析出し、これを濾過して分離すれば、殆どの残存アスパルテームを除去することができる。この操作に用いることのできる溶剤としては、酢酸エチル、エーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、ヘキサン、トルエン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、イソプロパノール、アセトン、アセトニトリル、酢酸及び水から選ばれる少なくとも1種より成る溶剤（均一又は不均一混合溶剤）でアスパルテームの溶解度が選択的に低いものであれば特に好ましい。

【0064】

一方、上記の如く得られる反応濾液を濃縮しても、結晶化しない場合には溶剤を有機溶剤又は有機溶剤と水の混合溶剤（目的化合物の晶析溶剤）に置き換えると、晶析の目的を達成することができる。例えば、反応溶剤を酢酸エチルに置き換え、更に少量のメタノールを添加すると容易に目的化合物が結晶として得られ、更に、脂溶性の副生物は母液に溶解するため、目的化合物の結晶を濾過して洗浄すると、高純度の目的物を得ることができる。この結晶化には前述の目的化合物の晶析溶剤を使用すればよく、その例として好ましくはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン、イソプロパノール、エーテル、アセトン、酢酸及び酢酸エチルから選択される少なくとも1種より成る有機溶剤、或いはこのような有機溶剤と水との混合溶剤（均一又は不均一）を挙げることができる。

【0065】

目的化合物の合成反応において使用された溶剤が、前記目的化合物の晶析溶剤に該当している場合、そのまま晶析工程に付して目的化合物を晶析化することも

できるが、収率や不純物の混合状態等により、晶析化困難な場合も多い。その場合、複数の混合溶剤の混合割合を調整したり、溶剤の種類を変更し 2 段階の晶析工程に付すことにより、更に晶析効率を改善することができる。

【0066】

例えば、メタノール或いはメタノール-水系で反応が行われたような場合には、酢酸エチル-メタノールの溶剤変換が好ましい。この場合、晶析に使用するメタノールとして反応に使用したメタノールを一部使用することもできるが、触媒を使用する関係で反応後水をできるだけ除去しようとする場合には含まれるメタノールも一緒に除去されることが多い。この場合、更にメタノールを別途添加使用することもできる。更に、ほんの一部水を添加する方法もある。

【0067】

反応副生物を効果的に除去する方法として水抽出法を採用することができ、この場合反応混合物を水と混ざり合わない有機溶剤と水とで分配し、目的化合物を水層に、副生物を有機溶剤中に抽出する方法がある。例えば、反応混合物を酢酸エチルと水で分配すると、水層には残存アルデヒド誘導体を始め副生物は殆ど含まれない。この分配操作には有機溶剤として、酢酸エチル、エーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、ヘキサン、トルエン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、イソプロパノール、アセトン、アセトニトリル及び酢酸から選ばれる少なくとも 1 種より成る有機溶剤（混合溶剤）を用いることができる。

【0068】

上記の分配抽出で得た目的化合物は減圧濃縮等によって水を除去した後に、上記の結晶化溶剤（目的化合物の晶析溶剤）、即ちメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン、イソプロパノール、エーテル、アセトン、酢酸及び酢酸エチルから選択される少なくとも 1 種の有機溶剤、或いはこのような有機溶剤と水との混合溶剤を用いて結晶化することができる。

【0069】

（目的化合物の代表的な精製例）

以下、本発明の精製方法について説明する。

【0070】

アスパルテーム、ペプチド誘導体、アミノ酸、アミノ酸誘導体、アルデヒド、アセタール及びアルコール誘導体の少なくとも 1 種を不純物として少なくとも含む前記目的化合物について、少なくとも下記何れかの方法を含み当該目的化合物を結晶化せしめることにより当該化合物を精製する方法である：

- イ．濃縮晶析及び溶剤置換等晶析溶剤による晶析；
- ロ．水抽出後の晶析；及び
- ハ．存在する場合のアスパルテーム分離工程後の晶析。

【 0 0 7 1 】

晶析のための溶剤は前記目的化合物及び不純物を溶解する溶剤であり、その溶剤として前記目的化合物の晶析溶剤の中から選択することが特徴的である。

【 0 0 7 2 】

晶析溶剤による晶析方法自体についてはそれ自体従来から知られている方法を利用して行うことができる。例えば、濃縮晶析方法については濃縮晶析方法それ自体は知られている各種の濃縮晶析手段を適用することができるが、その晶析のための溶剤として、前記目的化合物の製造方法において還元的アルキル化反応に使用した有機溶剤を使用することができるので、この場合には好都合である。

【 0 0 7 3 】

その晶析溶剤として前述の如く、好ましくはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン、イソプロパノール、エーテル、アセトン、酢酸及び酢酸エチルの中から選択された少なくとも 1 種、又はこれら有機溶媒の少なくとも 1 種と水との混合溶剤、より好ましくはアルコール、更にコストの点から最も望ましくはメタノール、或いは有機溶剤と水、望ましくはアルコール、特にメタノールと水の混合溶剤を使用するのが好ましい。有機溶剤と水の混合溶剤を使用する場合の両者の組成比には特に制約は無く、そこに含まれる不純物、例えばアスパルテーム、アルデヒド、アルコール誘導体、それらの誘導体等、及び当該目的化合物が十分に溶解することが望ましい。アルコール以外の有機溶剤としては、テトラヒドロフラン、イソプロパノール、アセトン、アセトニトリル、酢酸及び酢酸エチル等が挙げられる。

【 0 0 7 4 】

このような目的化合物の晶析溶剤についての詳細な説明には、当然前記目的化合物の晶析溶剤について説明した内容もそのまま適用される。

【0075】

尚、前記還元的アルキル化反応生成物についてこの精製方法を適用することができるが、晶析溶剤に不溶物を含むような場合、例えば合成反応に使用した不溶の触媒を除去するためには目的化合物を含む溶剤の溶液、例えば前記反応溶液を濾過すればよいが、これは通常の濾過法を用いればよい。セライト等の濾過助剤を用いることも有効である。

【0076】

このようにして得られた溶液、例えば前記触媒を除去した反応濾液について精製を行う場合、これを濃縮し、静置するか、或いは冷却すれば、結晶が析出するが、高収率で晶析し高純度の結晶を得るには、事前に不純物、例えば前記合成反応溶液の場合には副生物を除去する操作を行うのが好ましい。アスパルテーム（一部又は殆ど）を事前に分離除去する場合には、晶析溶剤をアスパルテームのみが溶け難い溶剤（前記アスパルテーム除去用有機溶剤）に置き換えると、効率よく残存したアスパルテーム等を除去することができる。例えば、被精製物、合成反応物等を使用する場合は当該反応物を酢酸エチルに懸濁させた後、酢酸エチルの10分の1～20分の1の量のメタノールを加えれば、溶液が均一になった後にアスパルテームのみが析出し、これを濾過して除けば、殆どの残存アスパルテームを除去することができる。この操作に用いることのできる溶剤としては、酢酸エチル、エーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、ヘキサン、トルエン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、イソプロパノール、アセトン、アセトニトリル、酢酸及び水から選ばれる少なくとも1種より成る溶剤（混合溶剤）で、除去しようとするアスパルテームの溶解度が選択的に低いものであれば特に好ましい。

【0077】

このように被精製物の溶液を濃縮しても、結晶化しない場合には溶剤を有機溶剤或いは有機溶剤と水の混合溶剤に置き換えれば、晶析の目的を達成することができる。例えば、反応溶剤を酢酸エチルに置き換え、更に少量のメタノールを添加

すると容易に目的化合物が結晶として得られ、更に、脂溶性の副生物は母液に溶解するため、目的化合物の結晶を濾過して洗浄すると、高純度の目的物を得ることができる。この結晶化には前記目的化合物の晶析溶剤を使用され、その例として好ましくはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、イソプロパノール、アセトン、アセトニトリル、トルエン、エーテル、酢酸及び酢酸エチルから選択される少なくとも1種より成る有機溶剤或いはこのような有機溶剤と水との混合溶剤（均一又は不均一）を挙げることができる。

【0078】

混入する不純物、例えば前記合成反応溶液を適用する場合には当該反応副生物を効果的に除去する方法として、反応混合物を水と混ざり合わない有機溶剤と水とで分配し、目的化合物を水層に、不純物、例えば前記副生物を有機溶剤中に抽出する方法がある。例えば、前記反応混合物を酢酸エチルと水で分配すると、水層には残存アルデヒド誘導体を始め副生物は殆ど含まれない。この分配操作には有機溶剤として、酢酸エチル、エーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、ヘキサン、トルエン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、イソプロパノール、アセトン、アセトニトリル、酢酸から選ばれる有機溶剤、或いはこれら複数の混合有機溶剤を用いることができる。

【0079】

上記の分配抽出で得た目的化合物は減圧濃縮等によって水を除去した後に、上記本発明の目的化合物の晶析溶剤、即ちメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、イソプロパノール、アセトン、アセトニトリル、トルエン、エーテル、酢酸或いは酢酸エチル又はこれら複数の混合有機溶剤、又はこのような有機と水との混合溶剤（均一又は不均一）から選択される溶剤を使用して結晶化することができる。

【0080】

（甘味剤、その他目的化合物を使用した製品）

本発明により得られる目的化合物、特にその結晶体は甘味剤として使用することができる。その場合、担体、増量剤、賦形剤、その他甘味剤として必要な成分を混合することができる。その成分の種類や使用量等の使用方法等については、

そのような成分として使用できる公知の成分や今後開発される成分を適当にそれ自体知られている配合方法を利用して配合することができる。このとき、他の甘味剤や甘味成分を併用使用することもできる。

【0081】

本発明の目的化合物、特にその結晶体を甘味を必要とするものに対して甘味の付与を目的として添加、使用することができ、このような方法も本発明に含まれる。この際、前記担体増量剤、賦形剤、その他甘味剤として必要な成分や他の甘味成分等を、前記甘味剤の場合同様に併用使用できることは、当然のことである。

【0082】

甘味剤以外で、甘味を必要とする製品、例えば飲料、食品、菓子類、口腔内化粧品（チューインガムを含む。）、薬品、獣医学上使用する製品等に目的化合物を含有する製品或いはこれら甘味を必要とする製品に目的化合物を添加する方法等も本発明に含まれるが、その使用方法等については、従来から知られている甘味剤、甘味成分の使用法等を利用して行うことができる。

【0083】

【実施例】

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。

【0084】

（実施例 1）

N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの製造及びその精製並びにその結晶体の分離

【0085】

アスパルテーム 8.83 g (30.0 ミリモル) 及び 3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオンアルデヒド 6.89 g (38.3 ミリモル) をメタノール 150 ml に加えてしばらく攪拌した。このスラリーに 10% パラジウム炭素 (50% 含水) 2.65 g 加え、常圧 (0.1 MPa) の水素雰囲気下に室温で 40 時間攪拌した。反応液を濾過して触媒を除き、更に触媒をメタノール

ールで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）で定量したところ、~~標題~~の目的化合物 9.05 g（19.7ミリモル、65.8%）が生成していた。アスパルテームの残存量は、HPLCのピーク面積比で、目的化合物の0.5%以下であった。

【0086】

反応溶液を減圧濃縮した後に、残渣を酢酸エチル 50 ml に溶解し、更にメタノール 5 ml を加え静置すると N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの結晶が析出した。この結晶を濾過して集め、少量の酢酸エチルで洗い、減圧乾燥した。この結晶をメタノール 20 ml に溶解した後に半分の量まで濃縮した。この残滓に 20 ml の水を徐々に加えて行くと、油状となった部分から結晶化が進行した。析出した結晶を砕いて濾過し、少量のメタノールと水の混合溶剤で洗浄し、減圧乾燥して標題化合物 5.76 g（12.6ミリモル）を得た。HPLCによる純度は99%以上であった。

【0087】

上記の酢酸エチル-メタノールによる再結晶母液を水 50 ml で2回抽出し、水相を減圧濃縮した。この残滓を上記と同様にして、メタノール-水から結晶化して、標題化合物 0.48 g（1.05ミリモル）を得た。HPLCによる純度は99%以上であった。

【0088】

（実施例 2）

N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの製造及び精製並びにその結晶体の分離

【0089】

アスパルテーム 736 mg（2.5ミリモル）及び 3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-2-プロペニルアルデヒド 535 mg（3.0ミリモル）をメタノール 15 ml に懸濁し、このスラリーに 10%パラジウム炭素（50%含水）200 mg を加えた。反応液を常圧の水素雰囲気下に室温で 16 時間反

応した後に、触媒を濾過して除き、更に触媒をメタノールで洗浄した。

【0090】

反応液を減圧濃縮し、これに酢酸エチル 20 ml とメタノール 2 ml を加えた。溶液は一度均一になり、しばらくしてアスパルテームが析出してきた。更に酢酸エチル 10 ml を加えしばらく攪拌した後に、濾過によって不溶物を除去した。濾液を半分に減圧濃縮し、水 30 ml で 2 回抽出した。水層を減圧濃縮した後に残滓に 2 ml のメタノールを加え、更に水 10 ml を徐々に加えていったところ結晶が析出した。結晶を碎いて濾過して集め、少量の水-メタノールの混合溶剤で洗い、減圧乾燥して N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 280 mg (0.61 ミリモル) を得た。(HPLC による純度は 97% 以上であった。)

【0091】

(実施例 3)

N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの製造

【0092】

アスパルテーム 500 mg (1.70 ミリモル) 及び 3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオンアルデヒド 306 mg (1.70 ミリモル) をメタノール 9 ml に懸濁し、これに 10% パラジウム炭素 (50% 含水) 100 mg を加えた。常圧の水素雰囲気下に室温で 16 時間攪拌した。触媒を濾過して除き、更に触媒をメタノールで洗浄した。濾液と洗浄液を HPLC で定量したところ、71.0% の標題化合物が生成していた。

【0093】

(実施例 4)

N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの製造

【0094】

触媒として 10% パラジウム炭素を 200 mg 用いる以外は何ら変更すること

なく実施例 3 と同様に反応を行い、同様に得られた反応液（濾液と洗浄液）について H P L C で定量したところ、7 3 . 4 % の標題化合物が生成していた。

【0 0 9 5】

（実施例 5）

N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの製造

【0 0 9 6】

3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒドの替わりに 3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - プロペニルアルデヒドを用いる以外は何ら変更することなく実施例 3 と同様に反応を行い、同様に得られた反応液について H P L C で定量したところ、4 9 . 1 % の標題化合物が生成していた。

【0 0 9 7】

（実施例 6）

N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの製造

【0 0 9 8】

3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒドの替わりに 3 - (3 - メトキシ - 4 - ベンジルオキシフェニル) プロピオンアルデヒドを用いる以外は何ら変更することなく実施例 3 と同様に反応を行い、同様に得られた反応液について H P L C で定量したところ、6 0 . 3 % の標題化合物が生成していた。

【0 0 9 9】

（実施例 7）

N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの製造

【0 1 0 0】

3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒドの替わりに 3 - (3 - メトキシ - 4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - プロペニルアル

デヒドを用いる以外は何ら変更することなく実施例 3 と同様に反応を行い、同様に得られた反応液について H P L C で定量したところ、3 0 . 2 % の標題化合物が生成していた。

【0 1 0 1】

(実施例 8)

N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの製造

【0 1 0 2】

メタノールの代わりにメタノール 6 . 7 5 m l と水 2 . 2 5 m l の混合溶剤を用いる以外は何ら変更することなく実施例 3 と同様に反応を行い、同様に得られた反応液について H P L C で定量したところ、5 8 . 1 % の標題化合物が生成していた。

【0 1 0 3】

(実施例 9)

N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの製造

【0 1 0 4】

メタノールの代わりにメタノール 6 . 7 5 m l と 0 . 1 M 酢酸水溶液 2 . 2 5 m l の混合溶剤を用いる以外は何ら変更することなく実施例 3 と同様に反応を行い、得られた反応液について H P L C で定量したところ、5 0 . 7 % の標題化合物が生成していた。

【0 1 0 5】

(実施例 1 0)

N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの製造

【0 1 0 6】

メタノールの代わりに酢酸エチル 4 . 5 m l と水 4 . 5 m l の混合溶剤を用いる以外は何ら変更することなく実施例 3 と同様に反応を行い、得られた反応液について H P L C で定量したところ、2 9 . 4 % の標題化合物が生成していた。

【0 1 0 7】

(実施例 1 1)

N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L -
α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの製造

【0 1 0 8】

常圧の水素の替わりに 1. 0 M P a の水素圧をかける以外は何ら変更することなく実施例 3 と同様に反応を行い、得られた反応液について H P L C で定量したところ、6 6. 6 % の標題化合物が生成していた。

【0 1 0 9】

(実施例 1 2)

N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L -
α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの製造

【0 1 1 0】

反応温度として室温の替わりに 5 0 ° C の温度をかけ 6 時間反応する以外は何ら変更することなく実施例 3 と同様に反応を行い、得られた反応液について H P L C で定量したところ、4 1. 3 % の標題化合物が生成していた。

【0 1 1 1】

(実施例 1 3)

N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L -
α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの製造

【0 1 1 2】

還元的アルキル化触媒として 1 0 % パラジウム炭素の替わりに 5 % ロジウムアルミナ 2 0 0 m g を用いる以外は何ら変更することなく実施例 5 と同様に反応を行い、得られた生成物について H P L C で定量したところ、3 2. 5 % の標題化合物が生成していた。

【0 1 1 3】

(実施例 1 4)

N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L -
α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステルの製造

【0114】

還元的アルキル化触媒として10%パラジウム炭素の代わりに5%プラチナ炭素100mgを用いて2時間反応を行う以外は何ら変更することなく実施例5と同様に反応を行い、得られた生成物についてHPLCで定量したところ、11.8%の標題化合物が生成していた。

【0115】

(実施例15)

3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-2-プロペニルアルデヒド535mg(3.0ミリモル)及び5%ロジウムアルミナ200mgをメタノール15mlに加え、反応液を常圧の水素雰囲気下に室温で2時間反応を行った。これにアスパルテーム736mg(2.5ミリモル)及び10%パラジウム炭素(50%含水)を150mg加え、再び常圧の水素雰囲気下に室温で16時間反応を行った。触媒を濾過して除いた反応液についてHPLCで定量したところ、57.0%の標題化合物が生成していた。

【0116】

(実施例16)

N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルの結晶体の物理化学的特性

【0117】

実施例1で得られた標題化合物の物理化学的性質は以下の通りであった。

【0118】

質量分析

ESI-MS (エレクトロスプレーイオン化質量分析)

459.3 (MH⁺)

測定機器: Thermo Quest TSQ700

【0119】

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ : 1.50-1.62 (m, 2H), 2.15-2.47 (m, 6H), 2.93 (dd, 1H), 3.06 (d

d, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.53-4.61 (m, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.15-7.29 (m, 5H), 8.52 (d, 1H)。

測定機器: Varian Gemini-300

【0120】

融点 158.6℃

測定機器: Yanaco社 MICRO MELTING POINT APPARATUS

【0121】

旋光度 $[\alpha]_{D25} = -43.4^\circ$ (c=2、メタノール)

測定機器: JASCO ENGINEERING社 DIP-370 Digital Polarimeter

【0122】

IRスペクトル (KBr) cm^{-1} : 3513, 3336 (NH), 1736, (COOCH₃), 1658 (CONH), 1632, 1450 (COO⁻), 1545, 1520, 1461, 1368, 1350 (CH), 1336, 1319, 1276 (CH), 1257, 1230, 1203, 1171, 1125, 1030, 702, 627 (CH)。

測定機器: PERKIN ELMER社 FT-IR Spectrometer PARAGON 1000

【0123】

粉末X線解析 (CuK α 線): 図1に示す通り。

測定機器: Phillips 製 PW3050

【0124】

尚、上記に得られた高純度結晶体については、アスパルテーム同様に必要により甘味剤用の担体、増量剤、賦形剤等を使用して甘味剤として、また甘味を必要とする食品等に常法により使用することができた。

【0125】

【発明の効果】

以上から、本発明の目的化合物の製造方法により、溶剤中アスパルテームと3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオンアルデヒド又はその誘

導体との還元的アルキル化反応によって、特に前記反応溶剤中で目的化合物である N-[N-[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステルを有効に生成せしめた後、当該目的化合物を晶析分離することができる。

【0126】

晶析溶剤としては、メタノール、エタノール等アルコール類、酢酸エチル等の有機溶剤或いはこのような有機溶剤と水との混合溶剤が好ましく、更に事前にアスパルテムを分離したり、水抽出により各種不純物を分離した後に晶析工程を行うのがより好ましい。

【0127】

また、本発明の精製方法により、目的化合物中に含有する不純物を有効に分離してこの目的化合物を晶析分離することができる。前記合成反応から高純度の目的化合物を取得する方法として得られた合成反応液について本発明の優れた精製方法が適用され、目的化合物を有効に結晶化することができる。その結果、本発明の製造方法において還元的アルキル化による合成反応を工業的に実施し、得られた反応混合物から高純度の上記目的化合物を結晶体の形態で工業的に有利に製造することを可能にする。

【0128】

更に、上記のようにして得られる結晶状の目的化合物は甘味剤に使用可能であり、安定に使用可能で飲食品等にも甘味付与のために使用することができる。

【図面の簡単な説明】

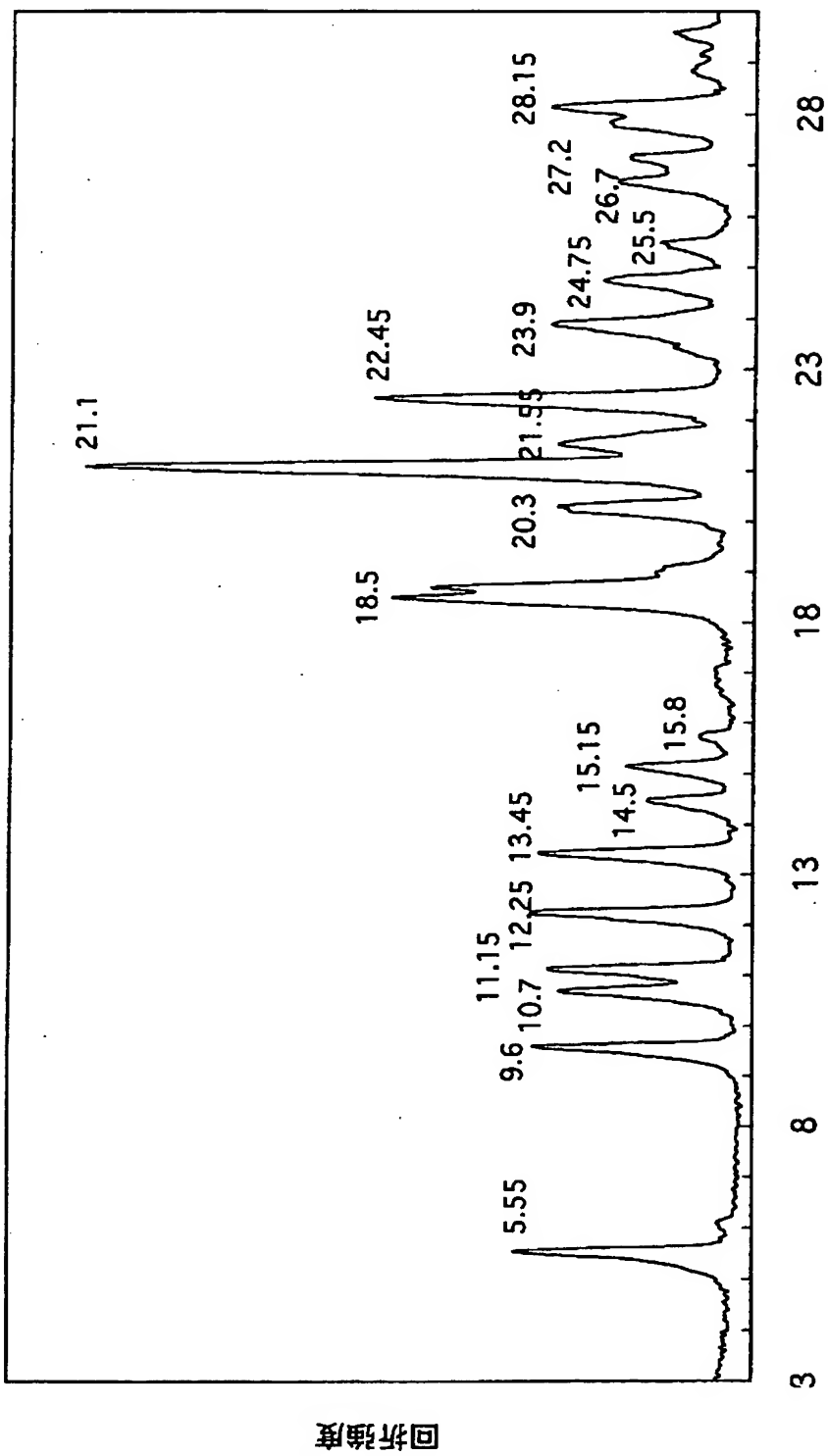
【図1】

図1は、実施例16において得られた粉末X線解析(CuK α 線)パターン図である。横軸：回折角度(2 θ)

【書類名】

図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

甘味剤として期待される N - [N - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - L - α - アスパルチル] - L - フェニルアラニン 1 - メチルエステル、特にその結晶体を工業的に効率良く製造する方法、その精製方法、特にその結晶化方法を開発し、この化合物やこれを使用した甘味剤、飲食品等を製品として提供する。

【解決手段】

アスパルテームと 3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロピオンアルデヒド又はその誘導体とを、好ましくは水素添加触媒の存在下に水素による還元的アルキル化反応に付し、当該目的化合物を生成せしめ、必要により反応液を濾過することにより触媒を除去した後、好ましくはアルコール、酢酸エチル（水との混合溶剤を含む。）等の特定の晶析溶剤を使用して当該目的化合物を晶析する。その際、事前にアスパルテームを、好ましくは晶析分離後濾別して除去するか、或いは水抽出により不純物を分離した後に目的化合物を晶析するのがより好ましい。

アスパルテーム、ペプチド誘導体、アミノ酸、アミノ酸誘導体、アルデヒド、アセタール、アルコール誘導体等の不純物を含有する当該目的化合物の精製方法や、このようにして得られる目的化合物及びこれを使用した甘味剤、飲食品等も提供する。

【選択図】

なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000066]

1. 変更年月日 1991年 7月 2日
[変更理由] 住所変更
住 所 東京都中央区京橋1丁目15番1号
氏 名 味の素株式会社